

[12] 王妮娜,崔翠花. 血清 HE4、TK1、miRNA-18a 在预测中晚期宫颈癌化疗敏感性中的价值[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(35):102-104.

[13] 蒋露,周静,唐姣. 血清外泌体 miRNA-223 在宫颈癌诊断及预后评价中的价值研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2021,40(1):52-57.

[14] 荆菁华,史九波,史玲玲. 血清 miRNA-196a 联合糖类抗原 125、糖类抗原 19-9 对宫颈癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2021,19(3):298-301.

[15] 叶玲红,陈方红,姚奏英. 血清 miRNA 联合经阴道彩色多普勒超声诊断宫颈癌的临床研究[J]. 全科医学临床与教育,2019,17(12):1068-1071.

[16] FARZANEHPOUR M, MOZHGANI S H, JALILVAND S, et al. Serum and tissue miRNAs: potential biomarkers for the diagnosis of cervical cancer[J]. Virol J, 2019, 16(1):116.

[17] BABION I, JASPERS A, VAN SPLUNTER A P. miR-9-5p exerts a dual role in cervical cancer and targets transcription factor TWIST1[J]. Cells, 2019, 9(1):65.

[18] LIU M, WANG W, CHEN H, et al. miR-9, miR-21, miR-27b, and miR-34a expression in HPV16/58/52-infected cervical cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 16:2474235.

[19] BAUTISTA-SÁNCHEZ D, ARRIAGA-CANON C, PEDROZA-TORRES A, et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in rna-based therapeutics[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20:409-420.

[20] ZAMANI S, HOSSEINI S M, SOHRABI A. miR-21 and miR29-a: potential molecular biomarkers for HPV genotypes and cervical cancer detection[J]. Microna, 2020, 9(4):271-275.

[21] NAN P, NIU Y, WANG X. miR-29a function as tumor suppressor in cervical cancer by targeting SIRT1 and predict patient prognosis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6917-6925.

[22] WANG A, XU Q, SHA R. microRNA-29a inhibits cell proliferation and arrests cell cycle by modulating p16 methylation in cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 21(4):272.

[23] 高春燕,舒新军,曹丽娟. miR-18a、miR-223、miR-378 在宫颈癌组织中的表达及相关性研究[J]. 中国性科学, 2022,31(1):94-97.

[24] 付芳华. 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 表达在宫颈癌诊断和预后中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21):3084-3088.

[25] 叶梦茜,千金妮,张敏鸽. 高分辨率 MRI 联合微小 RNA-135a-5p、微小 RNA-373 对宫颈癌的诊断价值研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(19):2084-2089.

(收稿日期:2022-09-23 修回日期:2023-01-28)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.028

## 生物标志物在局限性肾癌术后预后判断中的价值

任有为<sup>1</sup>综述,管晓东<sup>2△</sup>审校

1. 长治医学院,山西长治 046000; 2. 山西省运城市中心医院泌尿外科,山西运城 044000

**摘要:**肾癌是泌尿系统最常见和最致命的恶性肿瘤之一,并且在组织学、遗传学和肿瘤行为方面存在异质性,其发病机制复杂,发病率已连续 20 年上升。目前,除了分级和分期的组织学标准外,缺乏用于评估肾癌预后的生物标志物,该文就癌基因和相关预后模型、微小 RNA、循环肿瘤 DNA 和循环游离 DNA、程序性死亡配体-1 在局限性肾癌患者肾切除术后预后判断价值进行综述。

**关键词:**肾癌; 癌基因; 预后; 微小 RNA; DNA; 程序性死亡配体-1

**中图分类号:**R737.11

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2023)10-1462-05

### Value of biomarkers in prognosis of localized renal carcinoma after surgery

REN Youwei<sup>1</sup>, GUAN Xiaodong<sup>2△</sup>

1. Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China; 2. Department of Urology, Yuncheng Central Hospital of Shanxi Province, Yuncheng, Shanxi 044000, China

**Abstract:** Renal carcinoma is one of the most common and deadly malignancies of the urinary system. It is heterogeneous in histology, genetics and tumor behavior. Its pathogenesis is complex and its incidence has been increasing for 20 years. In addition to histological criteria for grading and staging, biomarkers for evaluating renal cancer prognosis are currently lacking. This review reviews the prognostic value of oncogenes and associated prognostic models, microRNA, circulating tumor DNA and circulating free DNA and procedural death lig-

△ 通信作者, E-mail: 727629095@qq.com.

and-1 in patients with localized renal cancer after nephrectomy.

**Key words:** kidney cancer; oncogene; prognosis; microRNA; DNA; programmed death ligand-1

肾癌又称肾细胞癌,是继膀胱癌和前列腺癌之后第三大泌尿系统肿瘤,据统计 2016 年中国新诊断肾癌 75 800 例,占有新发肿瘤病例的 1.8%<sup>[1]</sup>。透明细胞肾细胞癌是最常见的病理类型,约占所有肾癌的 75%,局限性肾癌患者预后良好,通过部分或根治性肾切除术后的 5 年生存率约为 90%<sup>[2]</sup>,但是仍有约 30% 的患者术后会发生复发或转移。病情一旦进展为转移性肾癌,5 年生存率不足 10%<sup>[3]</sup>,因此,临床医生寻找可以用作肾癌预后预测的新生物标志物具有重要价值。本文就生物标志物在局限性肾癌术后预后判断中的价值综述如下。

## 1 癌基因和相关预后模型

### 1.1 希佩尔-林道(VHL)基因

肾癌常见突变基因有 6 个,包括 BAP1、KDM5C、PBRM1、SETD2、TP53、VHL<sup>[4]</sup>。虽然目前临床预后模型的建立一般不使用遗传基因,但相关研究已经描述了肾癌几种不同基因突变在患者预后评估中的价值,不可否认的是基因突变和表观遗传调控在肾癌的发生、发展中起重要作用。VHL 基因是位于染色体 3p 上的抑癌基因,它编码的一个由 213 个氨基酸组成的肿瘤抑制蛋白在调节细胞缺氧反应中起关键作用,对低氧条件下肿瘤的存活至关重要。VHL 基因突变是透明细胞肾细胞癌形成的驱动力,约 95% 的肾癌患者是散发性肾癌,VHL 双等位基因失活是大多数散发性肾癌疾病发生的病理基础,也是大多数肾癌患者最早发生突变的基因位点<sup>[5]</sup>。80% 以上的肾癌患者存在 VHL 蛋白的失活,VHL 蛋白的失活可以由许多点突变(超过 150 种)或启动子区域的甲基化抑制转录而引发,以上过程导致缺氧诱导因子(HIF)-1 和 HIF-2 的  $\alpha$  亚基降解受阻、血管生成因子[包括在生长中起重要作用的血管内皮生长因子(VEGF)]的表达增加和肾癌的进展<sup>[6]</sup>。VHL 基因是大多数肾癌患者最早且普遍存在的突变基因<sup>[7]</sup>,尽管进行了大量研究,但目前没有研究证明 VHL 基因突变对散发性肾癌的预后具有任何预测价值,因此,VHL 基因检测不能作为评估肾癌术后预后的方法。

### 1.2 BRCA1 相关蛋白 1 基因(BAP1)和多溴蛋白 1 基因(PBRM1)

肾癌中 2 个常见的突变基因是 PBRM1(40%~50%)和 BAP1(10%~15%),都位于染色体 3p 上(约 90% 肾癌患者的细胞遗传学缺失区域)。既往研究证实,BAP1 的基因突变与 PBRM1 的基因突变在肾癌中具有负相关性,24 个有 BAP1 基因突变的标本中只有 3 个具有体细胞获得性 PBRM1 基

因突变<sup>[8]</sup>。KAPUR 等<sup>[9]</sup>在肾癌患者队列研究中发现,BAP1 基因突变肿瘤患者的中位总生存期(OS)为 4.6 年(95%CI:2.1~7.2),明显短于 PBRM1 基因突变肿瘤患者的中位 OS[10.6 年(95%CI:9.8~11.5)],相应的风险比(HR)为 2.70(95%CI:0.99~7.60, $P=0.044$ )。肿瘤基因突变和癌症基因组图谱(TCGA)数据库的研究分析进一步揭示了肾癌患者预后相关的遗传基因特征,PBRM1 基因突变和 BAP1 基因突变与肾癌患者的预后不良相关<sup>[10]</sup>,在 TCGA 数据库中,BAP1 基因突变的肿瘤患者中位 OS 为 1.9 年(95%CI:0.6~3.3),PBRM1 基因突变肿瘤患者的中位 OS 为 5.4 年(95%CI:4.0~6.8),故与携带 PBRM1 基因突变的肾癌患者相比,携带 BAP1 基因突变的肾癌患者预后生存期更短,提示后者可作为肾癌患者预后预测标志物。在另一项对超过 1 400 例局限性肾癌肾切除术后患者的大型回顾性队列研究中,JOSEPH 等<sup>[11]</sup>分别检测了 BAP1 和 PBRM1 基因突变情况,并根据其突变状态将患者分为 4 个组进行研究,以明确这 2 个基因的突变状态在局限性肾癌肾切除术后预后判断中的意义,检测结果显示,48.6% 的局限性肾癌患者基因突变状态为 PBRM1 阴性(-)和 BAP1 阳性(+),40.1% 的肾癌患者检测结果为 PBRM1(+)和 BAP1(+),8.7% 的肾癌患者检测结果为 PBRM1(+)和 BAP1(-),1.8% 的肾癌患者检测结果为 PBRM1(-)和 BAP1(-)。在这些肾癌患者中,临床结果也随基因突变状态的不同而逐步恶化,与 PBRM1(+)BAP1(+)的肿瘤患者相比,PBRM1(-)BAP1(+)的肿瘤患者死于肾癌的可能性更大( $HR=1.39$ , $P=0.035$ ),其次是 PBRM1(+)BAP1(-)的肿瘤患者( $HR=3.25$ , $P<0.001$ )和 PBRM1(-)BAP1(-)的肿瘤患者( $HR=5.20$ , $P<0.001$ )。PBRM1 和 BAP1 基因突变状态与临床结果的强关联进一步强调了这些基因在肾癌疾病进展中的预后预测价值。除 PBRM1 和 BAP1 基因外,目前多基因检测的应用及进展,进一步提高了局限性肾癌精准化治疗的水平,也提高了预后预测模型构建的准确性。

### 1.3 SSPN 评分

在肾癌中,PBRM1 基因是位于 3p 染色体上的一个常见的突变基因(40%~50%)。免疫组织化学法(IHC)检测 PBRM1 基因突变已被证明是高度可靠的,研究表明,通过 IHC 检测到 PBRM1 基因表达缺失与肾癌患者术后复发的高风险相关<sup>[12]</sup>。

OHSUGI 等<sup>[13]</sup>根据影响 PBRM1 基因表达调控

的临床病理因素,开发了一种预测肾癌术后复发的评分系统。这项回顾性研究调查了2006—2017年接受根治性肾切除术的479例肾癌患者,最终分析了389例可获取相关临床病理参数的非转移性肾癌患者的无复发生存期(RFS),单变量分析发现pT分期、WHO/ISUP分级、肉瘤样/横纹肌样瘤( $HR=3.29$ ,  $P=0.05$ )、坏死( $HR=3.60$ ,  $P<0.001$ )和PBRM1阴性( $HR=3.39$ ,  $P<0.01$ )为RFS预后的独立影响因素,其C指数为0.843,使用这些因素计算的评分系统,也称为SSPN(分期、肉瘤样、PBRM1表达和坏死)评分系统。结合临床病理结果和PBRM1基因表达的SSPN评分系统能准确预测非转移性肾癌患者在根治术后的复发风险<sup>[13]</sup>。

## 2 微小RNA(miRNA)

miRNA通过作用于肾癌相关信号通路发挥促癌或抑癌作用。LEE等在1993年发现了miRNA,对扩大基因调控知识做出了重大贡献。miRNA是一类小的非编码RNA,通过与互补的靶mRNA结合,导致mRNA降解或抑制mRNA翻译。研究表明,miRNA参与调控多种生物学过程,包括发育,代谢,细胞凋亡、增殖和分化<sup>[14]</sup>。在过去的十年中,为了评估其潜在的诊断、预测预后价值,miRNA在肾癌进展中的作用得到了深入研究。迄今为止,miRNA在肾癌发病中的确切作用机制尚未阐明,尚无miRNA用于广泛的肾癌临床诊断、治疗、预后评估中,但研究表明miRNA作为肾癌预后预测的生物标志物具有非凡的潜力,其已经被证明不仅在肾癌中异常表达,还参与肿瘤进展过程,且与肾切除术后的早期复发有关<sup>[15]</sup>。

HILDEBRANDT等<sup>[16]</sup>研究表明肾癌肿瘤组织中miR-9-1、miR-9-3的过度甲基化与肾癌高复发风险相关( $P<0.05$ )。miR-200家族也是研究较多的miRNA,该家族由miR-141、miR-200a、miR-200b、miR-200c和miR-429组成,主要作为肿瘤抑制因子发挥作用。SALEEB等<sup>[17]</sup>研究发现miR-200家族在局限性肾癌组织和细胞系中的表达低于正常组织和细胞系,而在转移性肾癌组织和细胞系中表达水平进一步下调,miR-200家族的低表达与肿瘤大小、分期等不良临床病理参数和较短的无病生存期相关,可作为预测预后的指标,且研究在单因素和多因素水平上进行了Cox比例风险回归分析,单因素分析结果显示,miR-141、miR-200b和miR-200c阳性肾癌患者复发风险明显降低,而多因素分析结果显示,miR-200b和miR-200c阳性患者的无病生存期较长,当2个或更多的miRNA联合检测时,可以更好地预测肾癌术后患者无病生存期。此外,使用TCGA数据进行的总体存活率分析显示,miR-200b阳性患者的存活率较

高,以上研究结果表明miR-141、miR-200b和miR-200c是肾癌预后的独立影响因素。

SLABY等<sup>[18]</sup>使用实时荧光定量聚合酶链反应检测38份肾细胞癌标本和10份非肿瘤性肾实质标本中的miRNA-106b表达水平,结果显示miRNA-106b的表达水平在发生肾切除术后转移患者的肿瘤组织中明显降低( $P=0.030$ ),miRNA-106b或可作为肾癌患者肾切除术后早期转移的潜在预测标志物( $P=0.032$ )。由于局限性肾癌肾切除术后复发患者的预后差异很大,故早期预测复发风险可能会改善患者预后<sup>[19]</sup>,miRNA在局限性肾癌术后的预测价值值得进一步深入研究。

## 3 循环肿瘤DNA(ctDNA)和循环游离DNA(cfDNA)

肿瘤组织的基因组DNA和ctDNA检测技术正成为提供肿瘤生物学特征信息的重要检测方式,与基于肿瘤组织的病理活检相比,它的侵入性更小,可以实现疾病进展的实时监测。特别是随着二代测序技术(NGS)的进步,ctDNA受到了广泛关注,ctDNA可以反映出外周血中与肿瘤相关的基因组改变,并揭示治疗上的潜在靶点。此外,升高的ctDNA水平可能在影像学检查手段检测到疾病进展之前就揭示疾病复发或进展,因此ctDNA已成为原发性肿瘤根治性手术后监测疾病复发的热门生物标志物。ctDNA水平检测已被证明可监测多种肿瘤类型的局部癌症根治性手术后的疾病复发情况,包括黑色素瘤<sup>[20]</sup>和结直肠癌<sup>[21]</sup>。

ctDNA通常以微量存在,低水平ctDNA需要高灵敏度的方法检测,特别是与其他癌症相比,肾癌中ctDNA水平通常较低,因此,检测方法的选择和优化至关重要。在一项对30例拟进行肾切除术的局限性肾癌患者研究中,研究者采用ctDNA NGS进行了14个常见突变基因的检测,结果显示30例患者中有20例患者至少有1个可检测到的体细胞基因突变,表明即使在局限性肾癌患者中也可以检测出自凋亡或坏死肿瘤细胞、巨噬细胞分泌物或循环肿瘤细胞(CTC)脱落的ctDNA<sup>[22]</sup>。非靶向的全基因组测序结果显示,30%~40%患有局部晚期肾癌和转移性肾癌患者的血浆或尿液标本中均可检测到ctDNA,检测到ctDNA的概率随着原发肿瘤的大小增加而增加。在晚期局限性肾癌患者中,如果肿瘤血栓生长到肾静脉或下腔静脉中,血浆中而非尿液中的ctDNA检出率明显更高。肾癌靶向基因测序小组(包括BAP1、KDM5C、MET、MTOR、PBRM1、PIK3CA、PTEN、SETD2、TP53和VHL基因)ctDNA的靶向分析结果显示,只有18.6%的患者(主要是转移性肾癌)可检测到血浆ctDNA<sup>[23]</sup>。ctDNA在多种肿瘤类型中被广泛研究,

但在肾癌中使用 ctDNA 的研究仍处于起步阶段, ctDNA 具有作为肾切除术后疾病复发初步筛查工具的潜力。

cfDNA 是指主要通过死亡细胞脱离释放到血浆中的 DNA 片段, 来自肿瘤细胞的 cfDNA 就是 ctDNA。cfDNA 比 ctDNA 的诊断特异度低, 但其检测技术简单、易于识别且无创, 已被证明在肾癌中具有诊断和预后判断潜力。WAN 等<sup>[24]</sup>的研究表明转移性肾癌患者的血浆 cfDNA 水平明显高于局限性肾癌患者( $P=0.017$ )。研究表明, 局限性肾癌肾切除术后复发患者的血浆 cfDNA 水平明显高于未复发患者( $P=0.024$ ), 术前血浆 cfDNA 水平高的患者在肾切除术后的复发率明显高于血浆 cfDNA 水平低患者( $P=0.018$ ), 故血浆 cfDNA 水平检测可用于预测肾切除术后的复发情况<sup>[25]</sup>。由于 cfDNA 水平可能受到多种因素影响, 包括白细胞生成增加、肾功能受损等, 故 cfDNA 水平的纵向检测可能比单个时间点检测更有益<sup>[25]</sup>。

#### 4 程序性死亡配体-1(PD-L1)

PD-L1 是一种蛋白质, 其表达水平上调是肿瘤免疫逃逸的重要机制。PD-L1 与程序性死亡受体-1(PD-1)的相互作用扮演抗肿瘤 T 细胞介导的免疫反应的负调节剂, 进而抑制 T 细胞的增殖分化及细胞因子的分泌, 最终导致肿瘤生长不受抑制。PD-L1 表达在肾癌中的预后预测价值一直存在争议, 有研究表明, 肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性和肿瘤浸润淋巴细胞的肾癌患者有明显的癌症进展风险<sup>[26]</sup>。

CHIPOLLINI 等<sup>[27]</sup>对 PD-1 和 PD-L1 表达在局限性肾癌患者中的预后预测作用进行了多中心的大样本队列研究, 结果显示, PD-L1 阳性是较短 RFS( $HR=2.08, P=0.05$ )和 OS( $HR=2.61, P=0.02$ )的预测因子, PD-L1 阳性与局限性肾癌患者中期随访的较差预后明显相关。PD-L1 检测可能有助于对患者进行风险评估, 以便在手术治疗后进行更严格的监测, 并为后续免疫抑制剂治疗提供基础。

FUKUDA 等<sup>[28]</sup>的研究表明, PD-L1 表达水平较高的患者与较短的 OS 和较短的 RFS 相关, PD-L1 表达水平检测可能有助于评估肾癌的生物学侵袭性, 甚至可以用于预测肾切除术后疾病的复发。然而, UEMURA 等<sup>[29]</sup>研究发现, PD-L1 阳性结果出现在预后较差[即纪念斯隆凯特琳癌症中心(MSKCC)/国际转移性肾细胞癌联合数据库评分法(IMDC)风险评分为中危或高危]和高风险病理特征(临床分期较高、核分级较高和肉瘤样特征)的肾癌肾切除术后患者人群中。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 肾切除术后 PD-L1 阳性患者的中位 OS 为 30.9 个月(95% CI:

25.5~35.7), PD-L1 阴性患者的中位 OS 为 37.5 个月(95% CI: 34.0~42.6)[ $HR=1.04$ (95% CI: 0.89~1.22,  $P=0.65$ )], 但经过统计学调整后的中位 OS 相似[中位数 34.4 个月 vs. 31.5 个月; 倾向性评分加权(PSW)调整分析后  $HR=0.986$ ], 故研究结论为肾癌肾切除术后的 PD-L1 表达水平不是肾癌复发和转移的独立影响因素, 肾癌复发和转移可能与其他因素有关, 尤其是 MSKCC 生存危险度分组。故肾切除术后肿瘤的复发和转移是否与 PD-L1 表达存在相关性, 还需要进行大量的研究来提供依据。

#### 5 小 结

除了基因表达谱、ctDNA、miRNA、PD-L1 等生物标志物外, 预测肾癌预后的新型标志物还包括 DNA 甲基化、microRNA 和长链非编码 RNA 等。目前大多数肾癌相关的生物标志物仍仅用于研究, 尚未在国际肾癌指南中得到推荐<sup>[30]</sup>, 在常规临床工作中的应用也较少。未来研究的目的是采用新的生物标志物补充当前肿瘤的预后算法, 以提高预后预测模型构建的准确性。基于肾癌分子生物学特征, 经过验证的预测模型有助于评估肾癌肾切除术后疾病进展和复发的风险, 并优化患者的治疗方案。临床特征、组织病理学特征和新型生物标志物的结合也可以提高预后模型的预测准确性。此外, 检测特定生物标志物可以指导个体预后判断, 尽早发现肿瘤进展和复发, 并提供更个体化的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1):1-9.
- [2] PADALA S A, BARSOUK A, THANDRA K C, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. World J Oncol, 2020, 11(3):79-87.
- [3] LJUNGBERG B, ALBIGES L, ABU-GHANEM Y, et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update[J]. Eur Urol, 2019, 75(5):799-810.
- [4] NASSAR A H, HAMIEH L, GRAY K P, et al. Mutations and response to rapalogs in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(2):690-696.
- [5] NETWORK C G. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma[J]. Nature, 2013, 499(7456):43-49.
- [6] RAVAL R R, LAU K W, TRAN M G, et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(13):5675-5686.

- [7] GERLINGER M, ROWAN A J, HORSWELL S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):883-892.
- [8] PEÑA-LLOPIS S, VEGA-RUBÍN-DE-CEJIS S, LIAO A, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7):751-759.
- [9] KAPUR P, PEÑA-LLOPIS S, CHRISTIE A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma; a retrospective analysis with independent validation[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2):159-167.
- [10] WANG T, LU R, KAPUR P, et al. An empirical approach leveraging tumorgrafts to dissect the tumor microenvironment in renal cell carcinoma identifies missing link to prognostic inflammatory factors[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9):1142-1155.
- [11] JOSEPH R W, KAPUR P, SERIE D J, et al. Clear cell renal cell carcinoma subtypes identified by BAP1 and PBRM1 expression[J]. *J Urol*, 2016, 195(1):180-187.
- [12] DA COSTA W H, REZENDE M, CARNEIRO F C, et al. Polybromo-1 (PBRM1), a SWI/SNF complex subunit is a prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BJU Int*, 2014, 113(5b):E157-E163.
- [13] OHSUGI H, YOSHIDA T, OHE C, et al. The SSPN score, a novel scoring system incorporating pbrm1 expression, predicts postoperative recurrence for patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(4):2359-2366.
- [14] DI MEO A, SALEEB R, WALA S J, et al. A miRNA-based classification of renal cell carcinoma subtypes by PCR and in situ hybridization[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2):2092-2104.
- [15] SLABY O, REDOVA M, POPRACH A, et al. Identification of microRNAs associated with early relapse after nephrectomy in renal cell carcinoma patients[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(7):707-716.
- [16] HILDEBRANDT M A, GU J, LIN J, et al. Hsa-miR-9 methylation status is associated with cancer development and metastatic recurrence in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2010, 29(42):5724-5728.
- [17] SALEEB R, KIM S S, DING Q, et al. The miR-200 family as prognostic markers in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(12):955-963.
- [18] SLABY O, JANCOVICOVA J, LAKOMY R, et al. Expression of miRNA-106b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1):90.
- [19] NAKATA W, UEMURA M, SATO M, et al. Expression of miR-27a-3p is an independent predictive factor for recurrence in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25):21645-21654.
- [20] TAN L, SANDHU S, LEE R J, et al. Prediction and monitoring of relapse in stage III melanoma using circulating tumor DNA[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):804-814.
- [21] LEE C S, KIM H S, SCHAGEMAN J, et al. Postoperative circulating tumor DNA can predict high risk patients with colorectal cancer based on next-generation sequencing[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16):4190.
- [22] AL-QASSAB U, LORENTZ C A, LAGANOSKY D, et al. PNFBA-12 LIQUID BIOPSY FOR RENAL CELL CARCINOMA[J]. *J Urol*, 2017, 197(4):e913-e914.
- [23] SMITH C G, MOSER T, MOULIERE F, et al. Comprehensive characterization of cell-free tumor DNA in plasma and urine of patients with renal tumors[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1):23.
- [24] WAN J, ZHU L, JIANG Z, et al. Monitoring of plasma cell-free DNA in predicting postoperative recurrence of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Int*, 2013, 91(3):273-278.
- [25] GORGANNEZHAD L, UMER M, ISLAM M N, et al. Circulating tumor DNA and liquid biopsy: opportunities, challenges, and recent advances in detection technologies[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(8):1174-1196.
- [26] CARLSSON J, SUNDQVIST P, KOSUTA V, et al. PD-L1 expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020, 28(3):213-220.
- [27] CHIPOLLINI J, DA COSTA W H, WERNECK D A, et al. Prognostic value of PD-L1 expression for surgically treated localized renal cell carcinoma: implications for risk stratification and adjuvant therapies[J]. *Ther Adv Urol*, 2019, 11:1756287219882600.
- [28] FUKUDA T, KAMAI T, MASUDA A, et al. Higher preoperative serum levels of PD-L1 and B7-H4 are associated with invasive and metastatic potential and predictable for poor response to VEGF-targeted therapy and unfavorable prognosis of renal cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8):1810-1820.
- [29] UEMURA M, NAKAIGAWA N, SASSA N, et al. Prognostic value of programmed death-ligand 1 status in Japanese patients with renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(11):2073-2084.
- [30] MOTZER R J, JONASCH E, BOYLE S, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 1. 2021[J]. *J Natl Comp Canc Netw*, 2020, 18(9):1160-1170.